# INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°31

BUSCA REALIZADA EM 15 DE MAIO DE 2020

## APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

## FORAM ENCONTRADOS 21 ARTIGOS E 24 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

# SUMÁRIO

# AZITROMICINA

## REVISÃO RÁPIDA \ REINO UNIDO

Foi realizada revisão da literatura para avaliar evidências da eficácia e segurança da azitromicina no tratamento da COVID-19. Foram identificados três estudos, dois *in vitro* e um *in vivo*, sendo os três em base *pré-print* (não passaram por avaliação por pares). Os estudos *in vitro* revelaram resultados conflitantes, com um encontrando atividade anti-SARS-CoV-2 somente para a azitromicina, enquanto o outro encontrou atividade contra o SARS-CoV-2 somente quando a azitromicina foi combinada com a hidroxicloroquina (HCQ). Um pequeno estudo de 36 pacientes, com alto risco de viés, encontrou depuração viral superior em pacientes com COVID-19 tratados com azitromicina e HCQ combinados, em comparação com a HCQ isolada. Concluem que não há evidências para apoiar o uso da azitromicina no tratamento de COVID-19 fora do contexto de ensaios clínicos, a menos que seja usada no tratamento de superinfecção bacteriana, e que as evidências de uma possível ação de sinergismo entre a azitromicina e HCQ são extremamente limitadas.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 10/16 critérios foram atendidos (3 critérios não eram aplicáveis, pois não foi realizada meta-análise). Apesar de ser uma revisão rápida, foi bem conduzida e como principal limitação deve ser apontado o fato de os autores terem analisados experimentos *in vitro* e que todos os estudos estavam em base *pré-print*, não tendo sido avaliados por pares. Os autores reconhecem que o risco de viés é alto e que ensaios clínicos randomizados devem ser feitos para avaliar uma possível eficácia do uso da azitromicina, combinada ou não com HCQ.

# HIDROXICLOROQUINA

## REVISÃO SISTEMÁTICA \ ÍNDIA

Nesta revisão sistemática com meta-análise, os autores procuraram avaliar a eficácia da hidroxicloroquina (HCQ) contra a COVID-19, a partir da seleção e análise de estudos clínicos que utilizaram como desfechos a taxa de negativação viral nos exame de RT-PCR, e a mortalidade por todas as causas. Não foram incluídos nessa revisão: relatos de casos, estudos pré-clínicos e estudos que não utilizaram um grupo controle ou placebo para a comparação dos resultados de eficácia da HCQ. A partir de uma busca em 4 bases de dados (PubMed, Scopus, Cochrane e MedRxiv), 211 estudos foram identificados; após exclusão de duplicatas, artigos de opinião e ensaios não clínicos, 10 estudos em que a eficácia da HCQ foi comparada a um grupo controle foram identificados. A meta-análise de 3 estudos (n = 210), que utilizaram como desfecho a taxa de negativação viral (por RT- PCR), não encontrou benefícios com o uso da HCQ, em comparação ao controle (RR = 1,05; IC 95%: 0,79 a 1,38; $p$ = 0,74), embora com uma heterogeneidade moderada (I2 = 61,7%, $p$ = 0,07). Já na meta-análise de outros 3 estudos (n = 474), em que o desfecho era o número de óbitos, o resultado indicou um aumento significativo nas mortes dos grupos em uso da HCQ, em comparação aos grupos controle (RR = 2,17; IC 95%: 1,32 a 3,57; $p$ = 0,002), sem nenhuma heterogeneidade (I2 = 0,0%, $p$ = 0,43). Em

conclusão, os autores relatam que nenhum benefício sobre a negativação viral a partir do uso da HCQ foi observado. Por outro lado, observou-se um aumento significativo na mortalidade de pacientes com COVID-19, nos grupos que utilizaram HCQ, em comparação a um grupo controle.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta "*AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*", 08/16 critérios foram atendidos, indicando qualidade metodológica razoável. Foi observado que não houve menção ou declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização do estudo. É possível que os autores não tenham utilizado uma estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica. Não fica claro se os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicata. Não foi fornecida uma lista dos estudos excluídos, nem justificativas para tais exclusões. Não foram relatadas pelos autores as fontes de financiamento para os estudos incluídos. Não fica claro se os riscos de viés dos estudos individuais foram considerados durante a interpretação/discussão dos resultados, nem se os autores realizaram uma investigação adequada do viés de publicação, ou discutiram seu provável impacto nos resultados dessa revisão.

## VACINA

### ENSAIO CLÍNICO DE FASE I \ *CHINA*

Os autores discorrem de um estudo de fase 1 para escalonamento de dose, de centro único, aberto, não randomizado, de uma vacina contra COVID-19 com vetor de Ad5 em Wuhan, China. Adultos saudáveis com idade entre 18 e 60 anos foram selecionados e alocados em um dos três grupos de doses (5× 1010 [dose baixa] 1 × 1011 [dose média] e 1,5 x 1011 [dose alta] partículas virais) para receber uma injeção intramuscular da vacina. O desfecho primário foram eventos adversos nos 7 dias após a vacinação. A segurança foi avaliada 28 dias após a vacinação. Os anticorpos específicos produzidos foram quantificados com ELISA, e as respostas de anticorpos neutralizantes induzidas pela vacinação foram detectadas com testes de neutralização do vírus SARS-CoV-2 e neutralização de pseudovírus. As respostas das células T foram avaliadas por imunospot enzimático e ensaios de citometria de fluxo. Este estudo está registrado no ClinicalTrials.gov, NCT04313127. Foram examinados 195 indivíduos quanto à elegibilidade, sendo que nenhum tinha sido infectado previamente com o SARS-CoV-2, o que foi confirmado por resultados negativos de anticorpos IgM e IgG séricos específicos com um kit de teste rápido e por *swab* faríngeo, anal ou de catarro. Desses, 108 participantes (51% masculino, idade média de 36,3 anos) foram recrutados e receberam dose baixa (n = 36), dose média (n = 36) ou dose alta (n = 36) da vacina. Pelo menos uma reação adversa nos primeiros 7 dias após a vacinação foi relatada em 30 (83%) participantes no grupo de dose baixa, 30 (83%) participantes no grupo de dose média e 27 (75%) participantes no grupo de dose alta. A reação adversa mais comum foi dor no local da injeção, relatada em 58 (54%) participantes e as reações adversas sistemáticas mais comumente relatadas foram febre (50 [46%]), fadiga (47 [44%]), dor de cabeça (42 [39%]) e dores musculares (18 [17%]). As reações adversas relatadas em todos os grupos de doses foram de gravidade leve ou moderada. Nenhum evento adverso grave foi observado dentro de 28 dias após a vacinação. A concentração dos anticorpos neutralizantes aumentou significativamente no dia 14 e atingiram o pico 28 dias após a

vacinação. A resposta específica das células T circulantes atingiu o pico no dia 14 após a vacinação. Os autores concluem que a vacina para COVID-19 vetorizada com Ad5 é tolerável e imunogênica em adultos saudáveis e que existe potencial para uma investigação mais aprofundada dessa vacina para o controle da doença. Um estudo de fase 2 em andamento na China (NCT04341389) fornecerá mais informações sobre a segurança e imunogenicidade da vacina contra COVID-19 vetorizada com Ad5.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials*, 7/8 critérios foram contemplados. O estudo demonstra algumas limitações, tais como: o pequeno tamanho da amostra avaliada, estudo aberto, o curto período de tempo para acompanhamento dos pacientes, a ausência de um grupo controle, bem como a ausência de randomização para alocação dos pacientes nos grupos. Os participantes foram incluídos sequencialmente em cada grupo. Dos pacientes incluídos no estudo, somente 16% tinham mais que 50 anos, fornecendo informações limitadas sobre a capacidade de gerar uma resposta celular e humoral potente na população idosa.

## PLASMA CONVALESCENTE

### REVISÃO RÁPIDA \ *DIVERSOS PAÍSES*

O objetivo da revisão rápida foi avaliar se a transfusão com plasma convalescente ou imunoglobulina hiperimune é eficaz e segura no tratamento de pessoas com COVID-19. Foram incluídos oito estudos não controlados, descrevendo 32 participantes: sete séries de casos e um estudo de intervenção de braço único prospectivo. Em sete dos oito estudos, o plasma convalescente foi transfundido em indivíduos gravemente enfermos. O volume total transfundido variou entre 200 e 2400 mL, com os participantes recebendo entre uma e oito doses. Os títulos de anticorpos foram relatados em quatro estudos. Não foi identificado nenhum estudo de terapia com imunoglobulina hiperimune elegível. Dos 48 estudos em andamento, 22 são ECRs. No geral, o risco de viés dentro e entre os estudos foi avaliado como sério. Nenhum dos estudos relatou mortes durante seus períodos de estudo, o que significa que todos os 32 participantes estavam vivos no final do acompanhamento. Os participantes foram acompanhados até a alta hospitalar ou de três (Duan 2020) a 37 dias (Shen 2020) após a transfusão. O efeito do plasma convalescente na melhora dos sintomas clínicos foi relatado em seis estudos incluídos. O tempo para alta após a terapia com plasma convalescente variou de 4 a 35 dias. O Tan 2020, um estudo de caso, relatou que seu participante experimentou febre moderada (38,9 °C) após a transfusão. Um dos três participantes do Pei 2020 teve um grave choque anafilático, recebendo 30 mL de plasma de uma doadora com histórico de gravidez. Quatro outros estudos não relataram eventos adversos possivelmente de grau 3 ou 4 (19 participantes). Os autores trazem a reflexão de que a maioria desses participantes já havia recebido diferentes opções de tratamento, isoladamente ou em combinação. Portanto, a população participante pode ter sido muito pequena e heterogênea para permitir generalização dos resultados. Os autores comentam que os resultados são imprecisos e muito inconsistentes, com alto risco de viés. Portanto, a certeza da evidência é muito baixa para todos os resultados priorizados. Quaisquer conclusões tiradas com base nesses dados são de valor limitado e estão sujeitas a alterações à medida que resultados mais confiáveis se tornarem disponíveis.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 12 de 16 critérios foram atendidos. Três critérios não foram aplicáveis, pois não houve meta-análise. Dessa forma, a única limitação metodológica foi a não extração dos resultados por dois pesquisadores de forma independente. Trata-se de uma revisão da Colaboração Cochrane com boa qualidade metodológica, completa e transparente acerca das limitações da evidência disponível. São necessários ensaios clínicos randomizados de alta qualidade para verificar a eficácia e segurança da transfusão com plasma convalescente em pacientes com COVID-19.

## HIDROXICLOROQUINA

### ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CHINA*

Neste ensaio clínico multicêntrico, aberto, paralelo, randomizado e controlado, os pesquisadores avaliaram a eficácia e a segurança da hidroxicloroquina em 150 pacientes com COVID-19 (confirmada por RT-PCR), em que 148 deles apresentavam a forma leve/moderada da doença, enquanto que 2 apresentavam a forma grave. Os participantes, com idade média de 46 anos, foram divididos, de forma aleatória, em dois grupos: 75 pacientes receberam HCQ + tratamento padrão (HCQ+TP), e outros 75 receberam apenas o tratamento padrão (TP). Para os que receberam a HCQ, foi utilizada uma dose inicial de 1200 mg/dia durante 3 dias, seguida de doses de manutenção de 800 mg/dia. A duração total do tratamento foi de duas semanas para pacientes com doença leve a moderada, ou três semanas para os pacientes graves. A duração média desde o início dos sintomas até a randomização foi de 16,6 dias (DP 10,5; variação de 3-41). Como desfechos de eficácia, os pesquisadores avaliaram se os pacientes tiveram uma conversão negativa da SARS-CoV-2 em 28 dias, definida por 2 resultados negativos de RT-PCR, com pelo menos 24 h de intervalo entre os exames. Alívio dos sintomas clínicos, como diminuição da febre (≤ 36,6º C), normalização da saturação de oxigênio (> 94%) e desaparecimento de sintomas respiratórios foram desfechos secundários. Registro dos eventos adversos foram utilizados para avaliação da segurança do tratamento com HCQ. Os resultados do estudo mostraram que um total de 109 (73%) pacientes (56 do grupo TP; 53 do grupo HCQ+TP) tiveram uma conversão negativa bem antes de 28 dias, e os 41 pacientes restantes (27%) (19 do grupo TP; 22 do grupo HCQ+TP) não atingiram a conversão negativa no exame de RT-PCR. A probabilidade de conversão negativa em 28 dias no grupo HCQ+TP foi de 85,4% (IC95%: 73,8% a 93,8%), semelhante à do grupo TP (81,3%, IC 95%: 71,2% a 89,6%). A diferença entre os grupos foi de 4,1% (IC95%: 10,3% a 18,5%). Na análise de segurança, os eventos adversos foram registrados em 7/80 (9%) dos não receptores de HCQ, e em 21/70 (30%) dos receptores de HCQ. O evento adverso mais comum nos receptores de HCQ foi diarreia, relatada em 7/70 (10%) dos pacientes. Dois receptores de HCQ relataram eventos adversos graves. A frequência geral dos eventos adversos foi maior naqueles que receberam HCQ, do que naqueles que não receberam. Baseados nesses achados, os pesquisadores concluem que a administração de HCQ não resultou em uma probabilidade significativamente maior de conversão negativa do vírus, quando comparado ao padrão de atendimento, em pacientes hospitalizados com



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

COVID-19 leve a moderada. Em outras palavras, os resultados desse estudo indicam que a adição de HCQ ao tratamento padrão atual não apresenta benefícios adicionais em relação à eliminação do vírus nos pacientes com COVID-19 leve a moderada.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta para avaliação do risco de viés da Cochrane, o estudo tem risco de viés moderado. 1) Geração da sequência aleatória: geração de números randômicos por computador (baixo risco de viés); 2) Ocultação de alocação: envelopes sequenciais numerados, não é claro se são opacos (risco de viés incerto). 3) Cegamento de participantes e profissionais: estudo não cego (pacientes, investigadores e estatísticos não foram mascarados para a atribuição do tratamento), o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento (alto risco de viés). 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: não houve avaliação cega dos desfechos(alto risco de viés). 5) Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos primários (baixo risco de viés). 6) Relato de desfecho seletivo: desfechos secundários de interesse da revisão não foram reportados (alto risco de viés). 7) Outras fontes de viés: o estudo aparenta estar livre de outras fontes de viés (baixo risco de viés). Por fim, os próprios autores informam que os resultados desse estudo são aplicáveis apenas para pacientes hospitalizados com COVID-19 persistentemente, leve a moderada. Não foram incluídos nesse estudo pacientes em estágio inicial da doença, o que pode limitar a generalização dos resultados. Em adição, o tamanho da amostra ($n$ = 150) foi insuficiente, devido à falta de pacientes elegíveis para inclusão, o que fez com que o estudo fosse encerrado antes do previsto, após análises interinas.

## TOCILIZUMABE

### COORTE PROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

O artigo avaliou o tratamento com Tocilizumabe (TCZ) de pacientes com pneumonia grave por COVID-19. Foi realizado acompanhamento prospectivo dos pacientes no estudo SMAtteo COvid19 REGistry (SMACORE). O tratamento com TCZ teve a primeira dose de 8 mg/kg (até um máximo de 800 mg por dose) por via intravenosa, repetida após 12 horas se nenhum efeito colateral fosse observado. Os principais desfechos do estudo foram admissão na UTI e taxa de mortalidade. Dos 122 pacientes avaliados, 82 eram do sexo masculino, com mediana de idade de 63,55 anos. Usando escores de propensão, 21 pacientes foram tratados com TCZ mais tratamento padrão, e pareados com 21 pacientes que receberam apenas o tratamento padrão composto de hidroxicloroquina (200 mg, 2x/dia), azitrominicina (500 mg uma vez) e dose profilática de heparina de baixo peso molecular (1 mg/kg até no máx. 80 mg, por 10 dias). Não foram observados efeitos adversos após uso de TCZ. O tratamento não afetou a taxa de admissão na UTI (OR = 0,11; IC95%: 0,00 e 3,38; $p$ = 0.22) ou taxa de mortalidade em 7 dias (OR = 0,78; IC95%: 0,06 e 9,34; $p$ = 0.84) quando comparado com o tratamento padrão. Os autores concluíram que o tratamento com TCZ não reduziu a admissão na UTI ou a taxa de mortalidade em uma coorte de 21 pacientes, e que ensaios clínicos são necessários para avaliar o tratamento com TCZ.[6]



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 · SUS · MINISTÉRIO DA SAÚDE · PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

QUALIDADE METODOLÓGICA

Utilizando a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, o artigo atendeu 8/11 critérios. Não ficou claro se houve tempo suficiente de observação para avaliar a internação em UTI, os autores inclusive apontam o curto período de observação como limitação do estudo, pois alguns casos podem ter tido tempo superior ao de observação (7 dias). Outra limitação do estudo é a amostra pequena de pessoas tratadas.

## INTERFERON-ALFA 2B E ARBIDOL

COORTE PROSPECTIVA \ *CHINA*

O estudo relata o curso clínico em 77 casos confirmados de COVID-19 em Wuhan, China. A critério do médico, 77 adultos com COVID-19 foram tratados com IFN-α2b nebulizado (n = 7), arbidol [ARB] (n = 24) ou associação de IFN-α2b mais ARB (n = 46). Todos os pacientes receberam antibióticos profiláticos. Toda a coorte avaliada foi de casos moderados de COVID-19. A depuração viral foi acelerada e estatisticamente significativa em pacientes que receberam tratamento com IFN-α2b (20,4 dias, $p = 0,002$). Dessa forma, o tratamento com IFN acelerou a depuração viral em cerca de 7 dias. Observou-se que, enquanto os níveis circulantes de IL-6 permaneceram baixos para todos os pacientes que receberam IFN, aqueles que receberam ARB somente exibiram um aumento significativo de IL-6. Os autores sugerem que o tratamento com IFN, isoladamente ou em combinação com ARB, reduziu os níveis circulantes de IL-6 e PCR. As comorbidades não afetaram significativamente os efeitos do tratamento com IFN no tempo até a depuração viral (p = 0,371), IL-6 (p = 0,456) ou níveis de PCR (p = 0,420). A idade foi significativa como covariável para PCR e algumas vezes para IL-6. O tempo para a depuração viral foi significativamente menor nos casos tratados com IFN-α2b (isoladamente e em combinação com ARB) em comparação com aqueles tratados apenas com ARB (p = 0,0018) após ajuste para idade e comorbidades. Com esses ajustes de confundimento, os efeitos do tratamento com IFN-α2b (isoladamente e em combinação com ARB) permaneceram significativos para reduzir os níveis circulantes de IL-6 e PCR. O sexo foi significativo como covariável para a depuração viral (p = 0,026) e para a PCR (p = 0,0001), mas não para a IL-6 (p = 0,084). Com ajuste para idade, comorbidades e sexo, os efeitos do tratamento com IFN-α2b (isoladamente e em combinação com ARB) permaneceram significativos para a depuração viral acelerada e para reduzir os níveis circulantes de IL-6 e PCR. Logo, os autores sugerem a eficácia terapêutica do IFN-α2b na COVID-19.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. Os três grupos de comparação eram hetetogêneos com relação a idade e presença de comorbidades, embora esses fatores de confundimento tenham sido identificados e analisados. Ademais, um dos grupos, tratado apenas com arbidol, veio transferido de outro hospital e, portanto, não foi recrutado da mesma população. Ademais, o tempo de seguimento não foi reportado, e, por isso, não é possível julgar se foi suficiente. Não foi reportado se houve perdas de seguimento ou quais foram as estratégias usadas para endereçar essas perdas. Apesar dessas limitações, é um estudo com razoável qualidade metodológica e de extrema relevância no contexto atual.



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

# INIBIDORES DO SISTEMA RENINA-ANGIOSTENSINA

## CASO-CONTROLE \ *ESPANHA*

Trata-se de estudo multicêntrico retrospectivo que verificou se existe relação entre o consumo de inibidores do sistema renina-angiostensina (SRA) e o acometimento de COVID-19. Foram comparados grupos que faziam uso de inibidores de SRA com grupo controle de indivíduos que consomem outras drogas anti-hipertensivas e de não hipertensos. O grupo caso foi composto por 1139 pacientes, enquanto o grupo controle apresentou 11390 pacientes, distribuídos por 7 hospitais da Espanha. O desfecho primário observado foi a admissão de pacientes diagnosticados com COVID-19. Usuários de inibidores de SRA não mostraram maior risco de exposição à doença (OR = 0,94; IC 95%: 0,77-1,15) quando comparado a não usuários. O risco também não foi observado quanto ao tipo de droga, considerando inibidores de ECA (OR = 0,8; IC 95%: 0,64- 1,00) ou bloqueadores de receptor da angiostensina (OR = 1,10; IC 95%: 0,88-1,37). Esta tendência também foi observada na comparação entre diferentes anti-hipertensivos e inibidores de SRA. Por outro lado, pessoas que usavam inibidores e tinham diabetes demonstraram leve tendência para diminuição do risco de admissão no hospital por COVID-19 (OR = 0,53; IC 95%: 0,34 - 0,80). Comparando casos severos e moderados, há tendência para casos mais severos em pacientes mais velhos (média 75,3 anos [DP: 12,3] *vs.* 65,8 anos [DP: 15,9]; p<0,0001). Com base nessas análises e outras secundárias, não há evidência de associação entre consumo de inibidores de SRA e aumento de risco de COVID-19, tampouco quando verificado o tempo de consumo da droga e grau de severidade. Os autores discutem que não há evidências para descontinuar o uso das drogas como medida preventiva para COVID-19.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies*, 10/10 critérios foram atendidos, mostrando alta qualidade metodológica. São observadas algumas limitações, mencionadas pelos próprios autores, como diferentes fontes de dados de cada hospital, ausência de registro de variáveis de estilo de vda (e.g. alcoolismo, tabagismo), ausência de confirmação da aderência dos pacientes às drogas prescritas e se houve interrupção da administração das drogas durante o tratamento dos pacientes nos hospitais. Esses fatores podem constituir vieses de confusão.

# ANAKINRA

## SÉRIE DE CASOS \ *ALEMANHA, GRÉCIA E HOLANDA*

Trata-se de relato de 8 casos de pacientes acometidos por COVID-19 que desenvolveram Síndrome Hemofagocítica (LHF) e foram tratados com anakinra, antagonista do receptor da interleucina 1. O grupo acompanhado entre o dia 20 e 31 de março de 2020, consistia de uma mulher e 7 homens que pontuaram positivo para o HScore (> 169), um sistema de classificação para diagnóstico de LHF. Todos demonstravam sinais de pneumonia, apresentavam insuficiência respiratória aguda e estavam submetidos à ventilação mecânica. Os 7 pacientes homens foram tratados com anakinra intravenosa 200mg a cada 8 horas

durante 7 dias. Os indivíduos também foram tratados com outras drogas, com maior frequência de uso de hidroxicloroquina e azitromicina. A paciente mulher recebeu doses diferentes: 300mg uma vez ao dia durante 4 dias e subsequente 100mg até o dia 9. Ao final do tratamento, 5 pacientes demonstraram decréscimo das infiltrações pulmonares e os 8 pacientes mostraram aumento da capacidade respiratória. Nos dias 9, 12 e 19 de acompanhamento, 3 pacientes faleceram em decorrência de choque refratário associado à hipoxemia, sepse e insuficiência renal. Nos demais desfechos, foram observados 2 pacientes livres de ventilação mecânica, 2 pacientes com melhora, porém ainda sob ventilação mecânica, e uma paciente com alta. Os autores afirmam que há outros relatos na literatura sugerindo que anakinra melhora o prognóstico de pacientes acometidos por COVID-19 em condições de LHF e, em especial, que houve melhora da função respiratória. Além disso, sugerem o acompanhamento constante do índice de HScore como subsídio para a administração de anakinra.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 8/10 critérios foram atendidos, indicando qualidade metodológica razoável. Uma clara limitação do estudo é o acompanhamento limitado dos pacientes, não indicando o desfecho da maioria que permaneceu internada até a escrita do manuscrito. Outra fragilidade se refere à própria natureza do estudo, limitado pela ausência de aleatorização, grupo controle, tratamento e demais limitações das série de casos. Sendo assim, as conclusões do estudo precisam ser apoiadas por evidências mais robustas, como estudos clínicos.

## ANAKINRA

### RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Relato de caso de paciente em estado crítico de COVID-19 tratado com anakinra, antagonista do receptor da interleucina 1. O medicamento supostamente tem efeito sobre a tempestade de citocinas e pode ser eficaz no tratamento de pacientes com essa condição. Uma mulher de 50 anos foi admitida no hospital no dia 28 de fevereiro apresentando febre e dispneia. Teste por PCR diagnosticou presença de SARS-CoV-2, assim como tomografia computadorizada indicou múltiplas manchas opacas nos pulmões. Em seguida, foi iniciado tratamento com lopinavir/ritonavir e hidroxicloroquina. No dia 3, a condição de saúde da paciente piorou e a mesma foi encaminhada para centro de cuidado intensivo e foi submetida à ventilação mecânica e suporte hemodinâmico. No dia 10, sem melhoras, foi iniciado uso *off-label* de anakinra 200mg intravenoso, seguida de 100mg subcutâneo a cada 6 horas, sendo suspenso o uso das outras drogas. Em 72 horas, a paciente mostrou diminuição dos marcadores inflamatórios (e.g. proteína C reativa de 8,6 mg/dl para 3,2 mg/dl; LDH de 334 U/L para 219 U/L). Em seguida, no dia 13, foi verificado diminuição das lesões pulmonares e melhoras nos parâmetros respiratórios. No dia 21, a paciente apresentou febre, aumento dos níveis de proteína C reativa e suspeita de bacteremia. O medicamento anakinra foi suspenso e iniciado tratamento com antibióticos. Após dois dias, a paciente apresentava resposta ao tratamento e, no dia 29, mostrava condições saudáveis e foi liberada do hospital. Os autores discutem que a inibição da interleucina-1 pode ser uma estratégia para combate à COVID-19. Contudo, são necessários resultados robustos de estudos clínicos para testar essa hipótese.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5/8 critérios foram contemplados, revelando qualidade metodológica moderada. Os autores descrevem com clareza o tratamento e o desfecho observado, contudo, não descreve o histórico do paciente e nem suas condições demográficas. Outro ponto a se observar é a natureza intrínseca de relatos de caso, em que não é possível fazer extrapolações para outras situações em função das limitações do estudo.

## CÉLULAS ALOGÊNICAS DERIVADAS DA CARDIOSFERA (CDCS)

SÉRIE DE CASOS \ *EUA*

Esta série de casos explora a segurança e a eficácia de infusões intravenosas de células derivadas da cardiosfera (CDCs), formuladas como CAP-1002, em 6 pacientes críticos com COVID-19 confirmada por RT-PCR. CDCs são células alogênicas estromais/progenitoras, derivadas do tecido cardíaco, com um perfil antigênico distinto, que já demonstraram efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios em ensaios pré-clínicos e clínicos. Os autores informaram que todos os pacientes apresentavam síndrome respiratória aguda grave (SRAG), com necessidade de oxigenoterapia (5 entubados e 1 com cânula nasal), infiltrações pulmonares difusas bilaterais na imagem de TC do tórax, e evidência de função cardíaca preservada na ecocardiografia transtorácica, sugerindo insuficiência respiratória de origem não cardíaca. Um paciente era obeso e 4 apresentavam comorbidades cardíacas. Todos os seis pacientes receberam tocilizumabe (agente anti-IL6); em adição, 1 paciente recebeu lopinavir/ritonavir, e os outros 5 receberam hidroxicloroquina por 5 dias, antes da infusão de CAP-1002. Os parâmetros laboratoriais foram utilizados pelos autores para descrever a evolução clínica dos pacientes. Antes das infusões de CAP-1002, valores basais de ferritina se encontravam elevados em todos os 6 pacientes (605,43 a 1991,52 ng/ml), diminuindo em 5/6 pacientes, após as infusões (252,89 a 1029,90 ng/ml). A contagem absoluta de linfócitos era baixa em 5/6 pacientes na linha de base (variação de 0,26 0,82 × 103/µl), aumentando em 3 desses 5 pacientes, no último acompanhamento (faixa de 0,23 a 1,02 × 103/µl). Segundo os pesquisadores, nenhum paciente apresentou complicações relacionadas à administração da CAP-1002, e todos os pacientes intubados apresentaram melhora clínica, exceto dois, que, embora estáveis, ainda continuavam em terapia intensiva. Quatro pacientes (67%) foram desmamados do suporte respiratório e receberam alta do hospital. Após um seguimento médio de 13,5 ± 4,6 dias, todos os pacientes continuavam vivos (até 28/04/2020) e um paciente permanecia com suporte mecânico de oxigênio. Um grupo controle de pacientes com COVID-19 em estado crítico (n = 34) internados na mesma instituição, mostrou uma mortalidade geral de 18% em um estágio semelhante de hospitalização. Diante dos achados, os autores concluem que a infusão intravenosa de CAP-1002 foi bem tolerada e associada à resolução da doença crítica em 4 pacientes. Embora essa experiência inicial seja promissora, demonstrando a segurança aparente do CAP-1002, os autores alertam que sua eficácia no tratamento da COVID-19 deverá ser avaliada e confirmada em um estudo controlado randomizado.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 06/10 critérios foram atendidos, indicando qualidade metodológica razoável. Não ficou claro, no artigo, se a inclusão dos participantes foi de forma consecutiva, nem se houve inclusão completa. Há pouca informação sobre as características demográficas dos pacientes. Não foram claramente reportadas as informações demográficas do(s) local(is)/clínica(s) onde o estudo foi executado. A ausência de um verdadeiro grupo controle randomizado e o pequeno tamanho da amostra impedem inferências significativas sobre a relação causa-efeito entre o recebimento do CAP-1002 e a melhora clínica dos pacientes. Os pacientes incluídos no estudo receberam terapias antivirais e anti-inflamatórias concomitantes, o que pode ter causado confusão na interpretação dos resultados clínicos positivos, e introduzido heterogeneidade nas avaliações dos biomarcadores inflamatórios.

## TOCILIZUMABE

### RELATO DE CASO \ *HOLANDA*

O estudo traz um relato de caso de paciente, homem, 26 anos, previamente saudável, encaminhado ao pronto-socorro em 28 de março com histórico de cinco dias de febre, dispneia e tosse. Ele entrou no hospital de forma independente, mas, em 1 hora, precisava de suprimento de oxigênio de 15 L/min para manter a saturação de oxigênio em 90%. A tomografia computadorizada de pulmão mostrou áreas extensas de opacidades em vidro fosco e consolidações bilaterais. Um teste de PCR retornou um resultado positivo para SARS-CoV-2. Os testes de laboratório mostraram níveis aumentados de proteína C reativa (153 µg/ml), ferritina (703 ng/ml) e dímero D (3233 ng/ml). O diagnóstico de pneumonia por COVID-19 foi realizado e o tratamento com cloroquina, ceftriaxona profilática e heparina de baixo peso molecular foi iniciado. O paciente foi internado na UTI para tratamento com oxigênio de alto fluxo, resultando em saturação máxima de 93%. No segundo dia de internação, a condição respiratória do paciente se deteriorou e ele teve que ser intubado para ventilação invasiva na posição prona. A extrema deterioração clínica em conjunto com os achados laboratoriais levantou suspeita de síndrome de liberação de citocinas, os médicos resolveram administrar dose única intravenosa de tocilizumabe (TCZ) na dose de 8 mg/kg. Inicialmente, os níveis de PCR, ferritina, dímero D e IL-6 mostraram um aumento adicional, sugestivo de avanço da síndrome. No entanto, a partir de 31 de março (2 dias após a administração da TCZ), as condições melhoraram. Isso foi associado a uma reversão dos parâmetros laboratoriais de PCR, ferritina e IL-6 dentro de 5 dias após a administração da TCZ. Durante esse período, o paciente foi desmamado da ventilação mecânica e extubado com sucesso. Uma radiografia de tórax realizada 7 dias após o tratamento com TCZ mostrou resolução completa das anormalidades. Nove dias após o tratamento, o paciente recebeu alta hospitalar sem necessidade de oxigênio suplementar.[12]



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6 de 8 critérios foram atendidos. O estudo não descreveu em detalhes as características demográficas do paciente, nem explorou se houve ou não eventos adversos em decorrência do tratamento com tocilizumabe. Relatos de casos servem para levantar hipóteses a serem testadas em estudos mais robustos. No entanto, não oferecem evidências de alto grau de certeza para tomada de decisão.

## HIDROXICLOROQUINA E LOPINAVIR/RITONAVIR

CARTA AO EDITOR \ *BRUNEI*

Os autores discutem que o papel da hidroxicloroquina (HCQ) para o tratamento da COVID-19 continua controverso, mas continua sendo utilizada na ausência de terapias eficazes. O artigo discute as anormalidades observadas em 11 pacientes moderados/graves confirmados para COVID-19 (por RT-PCR), que foram tratados com lopinavir-ritonavir (L/R) (400/100 mg; 2x/dia, por pelo menos 14 dias) como a primeira linha, com adição de HCQ (400 mg , 2x/dia no dia 1, e 200 mg 2x/dia, nos dias 2 a 5) se não houvesse resposta ao L/R. Também foram utilizados Tamiflu (75 mg 2x/dia, por 5 dias) e antibióticos quando indicado. Não foram usadas outras medicações associadas com prolongamento da QTc. A eletrocardiografia (ECG) foi realizada antes de iniciar a HCQ, e depois nos dias 2, 4 e quando indicado. A alta ocorreu após recuperação, com dois RT-PCR consecutivos negativos, com intervalo de 1 até 13 dias após o diagnóstico. Onze pacientes iniciaram HCQ com mediana de 2 dias (0-6) após início de L/R. Dois (18%) tinham insuficiência renal aguda na admissão e não tinha doença cardíaca. O ECGs pré-HCQ eram normais, exceto para 2(18%) pacientes que tiveram prolongamento do intervalo QTc. Com o início do HCQ, houve 5 (45,5%) novos eventos, incluindo QTc prolongado em 3 pacientes: 1 com bloqueio de ramo direito e 1 com bradicardia e trombocitopenia, sendo a HCQ descontinuada e todas as alterações se normalizaram. Dois pacientes continuaram usando HCQ, apesar do QTc prolongado. As únicas anormalidades nos eletrólitos nos dias de anormalidades no ECG, foram hipocalcemia leve em um caso. Até a finalização do artigo, 8 (72,7%) pacientes se recuperaram e receberam alta, 2 (18,8%) permanecem com suporte à ventilação e oxigenação por membrana extracorpórea, e 1 evoluiu para óbito por septicemia bacteriana. Os autores concluíram que os efeitos colaterais cardíacos potencialmente significativos foram comuns nos pacientes tratados L/R com adição de HCQ, por essa razão eles relatam que não adiaram o uso do HCQ para o tratamento de pacientes com COVID-19.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion*, o estudo atendeu 5/6 critérios. O artigo tem como pontos fortes o detalhamento dos 11 casos tratados com hidroxicloroquina e lopinavir/ritonavir, e acompanhamento das alterações cardíacas observadas antes de iniciar o tratamento com HCQ, e também durante o tratamento. Os autores discutem os achados desses casos com o de outros estudos sobre a HCQ para reforçar sua opinião.



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136 SUS MINISTÉRIO DA SAÚDE PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

## HIDROXICLOROQUINA

### ARTIGO DE OPINIÃO/ RELATO DE CASO \ TUNÍSIA

Trata-se de uma discussão a respeito de efeitos colaterais do uso de hidroxicloroquina (HCQ), que incluem exantema, estomatite, coceira e hiperpigmentação. Os efeitos colaterais graves abrangem a síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP), sendo este o efeito colateral grave mais frequentemente relatado relacionado à HCQ. Em seguida, relatam o caso de uma mulher de 39 anos que desenvolveu pustulose exantemática generalizada após o tratamento para COVID-19 com HCQ. O tratamento, após o diagnóstico, foi com HCQ (600 mg/dia), enoxaparina e oxigênio suplementar e a erupção prurítica surgiu 18 dias após o início do tratamento. Após a retirada da HCQ, houve melhora significativa das lesões dermatológicas. Contudo, a paciente foi a óbito devido tromboembolismo pulmonar, uma complicação associada à infecção por SARS-CoV-2. Os autores salientam que, dado o endosso generalizado e antecipado do uso da HCQ por muitos governos em todo o mundo, o reconhecimento deste efeito colateral é vital.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 4/6 critérios foram atendidos. O artigo traz luz à uma discussão emergente e muito importante: os efeitos colaterais do uso da HCQ. Apesar de ser um medicamento já utilizado para o tratamento de outras doenças, deve haver um monitoramento intenso quanto seus efeitos adversos.

## HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA

### REVISÃO NARRATIVA \ ÍNDIA

Trata-se de uma revisão na qual os autores fazem um levantamento sobre os ensaios clínicos (EC) atualmente em andamento com aminoquinolinas (cloroquina- CQ e hidroxicloroquina- HCQ) para elucidar o uso desses medicamentos no tratamento da COVID-19. Além de trazerem um panorama sobre mecanismo de ação e segurança dos efeitos adversos e toxicidade dessas drogas. Elas têm como mecanismo de ação a diminuição o pH lisossomal, interferindo no processo de fusão viral com a célula hospedeira, além de atuarem como imunomoduladoras. As propriedades toxicológicas relatadas com o uso de CLQ e HCQ são principalmente retinopatia, neuromiopatia e cardiomiopatia. Os autores descrevem os 961 EC registrados na base de dados da OMS e concluem, baseado no extenso levantamento dos EC em andamento, que: (i) serão administradas a milhões de pacientes com COVID-19; (ii) serão administradas a trabalhadores médicos como medida preventiva; (iii) durante abordagem aguda contra COVID-19, doses mais altas serão administradas em comparação ao uso tradicional para doenças reumáticas crônicas. Não obstante, destacam que, na ausência de dados clínicos suficientes, informações detalhadas sobre segurança, efeitos adversos ou dose ideal devem ser disponibilizadas entre os profissionais de saúde que farão a prescrição desses medicamentos.[15]



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 · SUS · MINISTÉRIO DA SAÚDE · PÁTRIA AMADA BRASIL

QUALIDADE METODOLÓGICA

Trata-se de uma revisão narrativa, apesar de os autores a intitularem de revisão sistemática. Assim, como não há ferramentas para avaliação de revisões narrativas, a leitura crítica do artigo leva à conclusão de que se trata de um bom levantamento dos ensaios clínicos em andamento e traz algumas informações sobre recomendações para uso das aminoquinolinas. Contudo, ainda é necessário aguardar a publicação dos resultados desses ensaios clínicos.

## AINES (IBUPROFENO)

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *PERU*

No contexto da pandemia, muitos pacientes utilizaram os medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), tais como o Ibuprofeno, para aliviar os sintomas de dor de garganta e fadiga da COVID-19. Entretanto, há a hipótese de que o uso de AINES seja contraindicado em pacientes com a COVID-19, pois esses medicamentos aumentam a expressão da ECA2 e, assim, poderiam aumentar o risco de infecção por SARS-CoV-2 (esse vírus de liga à ECA2 para entrar na célula). A partir disso, a fim de melhor esclarecer esta hipótese, os autores descreveram as posições dos principais órgãos internacionais de saúde sobre o uso de AINES: (1) Organização Mundial de Saúde (ONU)/ Organização Pan-Americana da Saúde (PAHO)/ Sistema Nacional de Saúde (NHS)/ Direção Geral de Medicamentos, Insumos e Drogas (DIGEMED): referem que não há, até o momento, nenhuma evidência científica que respalde a contraindicação do uso de AINES no manejo clínico da COVID-19, bem como o agravamento dos eventos adversos (anemia e alteração de fatores de coagulação). Recomendam que pacientes que iniciaram seu uso não interrompam o tratamento e que os pacientes que irão iniciar o uso, priorizem o uso do paracetamol ao invés dos AINES. Os autores afirmam que não há nenhum estudo clínico em andamento registrado no *Clinicaltrials.gov* sobre o uso de AINES. (2) Agência Europeia de Medicamentos (EMA) estabelece que, até o momento, não há evidências científicas sobre a piora do quadro clínico do paciente com COVID-19 quando em uso de AINES e o Comitê de farmacovigilância nacional está compilando informações, com início em maio de 2020, que subsidiarão respostas sobre essa hipótese. Os autores consideram que a hipótese do uso de IECA e BRA, ao aumentar o receptor de ECA2 poderiam aumentar a predisposição à infecção por SARS-CoV-2 assim como ocorre, em potencial, no uso de AINES. No entanto, estudos que avaliam o uso de IECA e BRA reiteram que os pacientes devem continuar o seu uso, pois não há estudos clínicos que evidenciem a necessidade da sua suspensão em pacientes hipertensos com COVID-19. A partir do exposto, os autores concluem que, embora não haja estudos que evidenciem que o uso de AINES aumente a susceptibilidade de infecção ou que influencie a piora clínica do paciente com COVID-19, a escolha terapêutica deve ser o paracetamol ao invés dos AINES ao iniciar o tratamento. Aos pacientes que estão em uso de AINE, devem continuar este uso até os resultados evidenciarem a necessidade de suspensão.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. A partir do que foi exposto neste breve relatório, que se configura em documento Institucional publicado pelo Instituto de avaliação de tecnologias e investigação em saúde do Governo do Peru, observou-se que os autores discorrem sobre uma lacuna de pesquisa no que se refere ao uso de AINES influenciar na piora clínica do paciente e na suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2. Os autores fazem a referência ao uso de AINES e ao uso de IECA/BRA, sendo que, a partir da mesma hipótese, as conclusões de estudos sobre a permanência do uso de IECA/BRA poderia ser extrapolada para o uso de AINES.

## ATAZANAVIR

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *PERU*

O atazanavir é um inibidor de protease usado para o tratamento do HIV e potencialmente efetivo na COVID-19. Os estudos disponíveis até o momento são estudos *in silico* advindos de modelagem computacional, os quais usam modelos virtuais de vírus junto aos modelos de medicamentos utilizados na pandemia. A partir dos guias de práticas clínicas divulgados pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças e pela Organização Mundial de Saúde, os autores descrevem que estes não recomendam o uso da atazanavir na COVID-19. O guia de práticas clínicas da Bélgica para pacientes suspeitos e confirmados com infecção por SARS-CoV-2 descreve que, na Suíça, há a indicação para o uso de lopinavir/ritonavir como primeira linha de tratamento e o atazanavir/ritonavir para uso em pacientes com estágio severo da doença. Entretanto, não há publicações oficiais a respeito desse manejo terapêutico. Os autores trazem uma descrição mais detalhada dos estudos *in silico* e descrevem que, em sua busca, não foram encontrados estudos clínicos do atazanavir na COVID-19. Portanto, os autores concluem que não há estudos, até o momento, que apoiem a recomendação do atazanavir na COVID-19.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. A partir do que foi exposto neste breve relatório, que se configura em documento Institucional publicado pelo Instituto de avaliação de tecnologias em saúde do Governo do Peru, observou-se que os autores realizaram uma busca sistemática na literatura sobre o uso do atazanavir para a COVID-19 em duas fontes de dados (Pubmed e Cochrane). Entretanto, não descrevem as suas estratégias de busca. Referem não ter encontrado nenhum artigo científico nas fontes de dados citadas, portanto, estenderam as buscas para Google Scholar e Semantic Scholar, sendo somente encontrados estudos *in silico* que são estudos que levantam hipóteses sobre o uso do atazanavir na COVID-19. São necessários estudos clínicos para desfechos de eficácia e segurança do atazanavir em pacientes com infecção por SARS-CoV-2.

# OSELTAMIVIR

## DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *PERU*

Oseltamivir é um medicamento indicado para o tratamento da influenza, para uso pediátrico e em adultos. Até o momento, não foi estabelecido um medicamento específico para o manejo clínico dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 devido à ausência de evidências científicas sobre a eficácia e segurança. Diante desse panorama, os pacientes são tratados com medicamentos em ambiente controlado de estudos clínicos. Até 13 de março, havia três ensaios clínicos randomizados (ECR) a fim de avaliar a eficácia e segurança do oseltamivir na COVID-19: (1) uso de oseltamivir, lopinavir/ritonavir e arbidol (NCT04255017), (2) uso de ritonavir e oseltamivir (NCT04261270), (3) uso de combinações de inibidores de protease, oseltamivir, favipiravir e cloroquina (NCT04303299). Até o momento, nenhum desses ECRs possuem resultados preliminares. O uso de medicamentos de forma empírica no início da pandemia é uma realidade e um dos escolhidos foi o oseltamivir, dentre os antivirais, mas os estudos clínicos (publicados em revistas, tais como: The Lancet e JAMA) realizados neste período não demonstraram eficácia deste medicamento e ainda descrevem que nas epidemias de SARS e MERS, as terapias antivirais não foram eficazes. Portanto, os autores concluem que, até o momento, não há evidências que apoiem recomendações do uso de oseltamivir para pacientes com a COVID-19.[18]

**QUALIDADE METODOLÓGICA**

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. A partir do que foi exposto neste breve relatório, que se configura em documento Institucional publicado pelo Instituto de avaliação de tecnologias em saúde e pesquisa do Governo do Peru, observou-se que eles trazem a descrição dos achados de estudos clínicos randomizados com resultados disponíveis ocorridos no início da pandemia na China, e de estudos em andamento. Embora sem referências, os autores se posicionam que os resultados, de forma geral, não são promissores até o momento. Não descreve os critérios de busca e a escolha de artigos para esse breve relatório.

# TOCILIZUMABE

## DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *PERU*

Tocilizumabe (TCZ) é um medicamento utilizado no tratamento da artrite reumatoide. Trata-se de um anticorpo recombinante humanizado do receptor de IL-6. Essa interleucina está associada à tempestade de citocinas, ocasionando complicação grave nos pacientes com COVID-19. Deste modo, o bloqueio seletivo da IL-6 representa um alvo terapêutico a ser testado. Em um estudo retrospectivo, Xu *et al.* (2020) relataram o uso de TCZ em 21 pacientes chineses diagnosticados com COVID-19. As doenças crônicas dos pacientes estudados incluíram hipertensão, diabetes, acidente vascular cerebral e doença pulmonar obstrutiva crônica. O estudo relatou que 19% dos pacientes estavam em estado crítico enquanto 81% estavam gravemente doentes. Nenhuma morte foi relatada, 10% dos pacientes foram hospitalizados e 90% dos pacientes receberam alta no momento da publicação. Apesar do resultado positivo, o número amostral avaliado impede extrapolações. Este documento

detalha também um ensaio clínico randomizado, que já está em andamento, e que poderá fornecer mais evidências do papel dessa terapia no tratamento da COVID-19. Os autores concluem que ainda não há evidências que permitam a recomendação de TCZ para tratamento da COVID-19.[19]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. A partir do que foi exposto neste breve relatório, que se configura em documento Institucional publicado pelo Instituto de avaliação de tecnologias em saúde e pesquisa do Governo do Peru, os autores não recomendam a utilização do TCZ para tratamento da COVID-19. Observa-se que o documento é bem escrito, no qual os autores apresentam de forma clara e detalhada os dados do estudo retrospectivo e do ensaio clínico a ser realizado. Além disso, críticas pertinentes em relação à adoção dessa terapia para tratamento da COVID-19 são realizadas pelos autores.

## CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS

### REVISÃO NARRATIVA \ *ÍNDIA*

A COVID-19 desencadeia uma reação imune exagerada no corpo, produzindo grandes quantidades de vários fatores inflamatórios, incluindo citocinas, quimiocinas e células imunológicas reativas. A terapia com células-tronco mesenquimais (CTM) pode impedir o desencadeamento dessa reação. Nessa revisão, os autores apresentam dois estudos clínicos em que pacientes diagnosticados com COVID-19 apresentaram melhora após terapia com CTM. No primeiro, dez pacientes foram avaliados (sete receberam a terapia e três receberam placebo). Sintomas como febre, dispneia e pneumonia melhoraram de 2 a 4 dias após a primeira infusão. No sexto dia observou-se o controle da tempestade de citocinas. E no intervalo de 7 a 14 dias a maioria dos pacientes se mostrou negativa para SARS-CoV-2. Não houve relato de efeitos colaterais. O segundo estudo relata um paciente com COVID-19 grave que recebeu três infusões de CTM dentro de três dias. A partir do segundo dia, observou-se considerável melhora clínica do paciente. Nenhum evento adverso foi relatado. Os autores concluem que essa terapia se mostra promissora para tratamento da COVID-19 e que eles recomendam a utilização da mesma.[20]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Trata-se de uma revisão abrangente sobre a terapia com CTM e sua potencial influência no tratamento de casos graves de COVID-19. Apesar da recomendação dos autores sobre o uso dessa terapia, os dois estudos referenciados apresentam número amostral bastante limitado. Além disso, não consta como os estudos foram levantados e incluídos no trabalho. Nesse artigo, os autores citam que 70 ensaios clínicos estão sendo realizados para investigar o papel da terapia com CTM em doenças respiratórias. Seria prudente esperar os resultados desses ensaios antes de tais recomendações.

# REMDESIVIR

## REVISÃO NARRATIVA \ *ÍNDIA*

Nesse estudo os autores levantaram os artigos relacionados a farmacologia e desfechos clínicos de pacientes com COVID-19 tratados com remdesivir nas bases de dados do PubMed, *ClinicalTrials.org* e MedRxiv. No primeiro estudo, o uso inicial compassivo do remdesivir mostrou um resultado bastante promissor. No entanto, a dosagem utilizada e o tempo de tratamento não foram relatados pelos pesquisadores. No primeiro estudo randomizado duplo-cego, controlado por placebo, realizado em Wuhan, não houve nenhum benefício significativo do uso de remdesivir no tempo de melhora clínica, na mortalidade e negativação da carga viral quando comparado ao controle. Porém, outro ensaio clínico randomizado controlado apresentou tempo de melhora significativa em relação ao grupo controle. No entanto, a taxa de mortalidade não demonstrou diferença estatística nos dois grupos. Deste modo, os próximos ensaios clínicos devem demonstrar se o remdesivir tem eficácia e segurança o para tratamento da COVID-19.[21]

**QUALIDADE METODOLÓGICA**

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas, porém esse manuscrito se mostrou muito bem estruturado. A busca e os critérios de inclusão dos artigos foram mencionados pelos autores e os estudos incluídos foram bem detalhados e analisados de forma crítica pelos pesquisadores.



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136
SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE
PÁTRIA AMADA BRASIL
GOVERNO FEDERAL

# REFERÊNCIAS


1. Gbinigie K, Frie K. **Should azithromycin be used to treat COVID-19? A rapid review**. BJGP Open. 2020 May 12. pii: bjgpopen20X101094. doi: 10.3399/bjgpopen20X101094.
2. Singh A K, Singh A, Singh R, Misra A. **Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: A Systematic Review and meta-analysis**. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 14 (2020) 589e596. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.017
3. Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, Doree C, Monsef I, Wood EM, *et al.* **Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review**. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 5. Art. No.: CD013600. DOI: 10.1002/14651858.CD013600.
4. Tang W, Cao Z, Han M, *et al.* **Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial**. BMJ 2020;369:m1849. doi:10.1136/bmj.m1849
5. Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, Sacchi P, Zuccaro V, Brandolino F, *et al.* **Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAtteo COvid19 REgistry (SMACORE)**. Microorganisms 2020, 8, 695. doi:10.3390/microorganisms805069
6. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, *et al.* **Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia**. Eur J Intern Med [Internet]. 13 de maio de 2020; Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7219361/
7. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, Wei X-S, Xiang X, Wang X, *et al.* **Interferon-α2b Treatment for COVID-19**. 2020. Front. Immunol. 11:1061. doi: 10.3389/fimmu.2020.01061
8. Abajo FJ De, Rodríguez-martín S, Lerma V, Mejía-abril G, Aguilar M, García-luque A, *et al.* **Use of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study**. Lancet. 2020; Available from: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31030-8
9. Dimopoulos G, Mast de Q, Markou N, Theodorakopoulou M, Komnos A, Mouktaroudi M, *et al.* **Favorable anakinra responses in severe COVID-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis**. Cell Host Microbe. 2020; Available from: https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.007
10. Filocamo G, Mangioni D, Tagliabue P, Alberti S, Constantino G, Minoia F, *et al.* **Use of anakinra in severe COVID-19: a case report**. Int J Infectous Dis. 2020; Available from: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.026
11. Singh S, Chakravarty T, Chen P. **Allogeneic cardiosphere-derived cells (CAP-1002) in critically ill COVID-19 patients: compassionate-use case series**. Basic Research in Cardiology (2020) 115:36 https://doi.org/10.1007/s00395-020-0795-1
12. van Kraaij TDA, Mostard RLM, Ramiro S, Magro Checa C, van Dongen CMP, van Haren EHJ, *et al.* **Tolicizumab in severe COVID-19 pneumonia and concomitant cytokine release syndrome**. EJCRIM 2020;7: doi:10.12890/2020_001675.
13. Chong VH, Chong PL, Metussin D, Asli R, Momin RN, Mani BI, *et al.* **Conduction abnormalities in hydroxychloroquine add on therapy to lopinavir/ritonavir in COVID-19**. Journal of Medical Virology [Internet]. 13 de maio de 2020 [citado 17 de maio de 2020];n/a(n/a). Disponível em: https://doi.org/10.1002/jmv.26004

14. Litaiem N, Hajlaoui K, Karray M, Slouma M, Zeglaoui F. **Acute generalized exanthematous pustulosis after COVID-19 treatment with hydroxychloroquine**. Dermatol Ther. 2020 May 13:e13565. doi: 10.1111/dth.13565.
15. Patil, V M, Singhal, S, & Masand, N (2020). **A systematic review on use of aminoquinolines for the therapeutic management of COVID-19: Efficacy, safety and clinical trials**. Life Sciences, 117775. doi:10.1016/j.lfs.2020.117775
16. **Uso de AINES en pacientes con diagnóstico de COVID-19**. Reporte breve n° 013. Seguro social de salud (ESSALUD)- Instituto de evaluacion de tecnologias en salud e investigación – Perú. Acesso em 15 maio 2020: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid_19/AINES_RB_13_editado_270320_lm.pdf
17. **Uso de atazanavir para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de COVID-19**. Reporte breve n° 02. Seguro social de salud – ESSALUD- Instituto de evaluacion de tecnologias en salud e investigación – Perú. Acesso em 15 maio 2020: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid_19/RB_02_atazanavir_v17Mar.pdf
18. **Uso de Oseltamivir para el tratamiento de pacientes con COVID-19**. Reporte breve n° 01. Seguro social de salud – ESSALUD- Instituto de evaluacion de tecnologias en salud e investigación – Perú. Acesso em 15 maio 2020: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid_19/RB_01_Oseltamivir_v18Mar.pdf.
19. **Uso de Tocilizumab para el tratamiento de pacientes con COVID-19**. Reporte breve n° 01. Seguro social de salud – ESSALUD- Instituto de evaluacion de tecnologias en salud e investigación – Perú. Acesso em 15 maio 2020: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid_19/RB_03_Tocilizumab_v18Mar.pdf.
20. Rajarshi K, Chatterjee A, Ray S. **Combating COVID-19 with Mesenchymal Stem Cell therapy**. Biotechnology Reports. (2020) doi: https://doi.org/10.1016/j.btre.2020.e00467
21. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. **Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies**. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. (2020). doi: https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.018.
22. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 15:página 1-página 39

## ESTRATÉGIA DE BUSCA:

## CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (18 de maio de 2020)**. 2020.

**Apêndice 1:** Protocolos de ensaios clínicos registrados em 22/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

| Nº | Nº DE REGISTRO/PAÍS | CLASSE TERAPÊUTICA | INTERVENÇÃO (GRUPOS) | CONTROLE | STATUS | DATA DE REGISTRO | FINANCIAMENTO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | NCT04390178/ Suécia | Imunoterapia | Plasma convalescente | Sem tratamento | Ativo, não recrutando | 15/05/2020 | Joakim Dillner; Danderyd Hospital; Karolinska Institutet; Karolinska University Hospital |
| 2 | NCT04388410/ México | Imunoterapia | Plasma convalescente | Placebo | Ainda não recrutando | 14/05/2020 | Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran; Hospital San Jose Tec de Monterrey; Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias; Instituto Nacional de Cardiologia Ignacio Chavez; Hospital General Dr. Manuel Gea Gonzv°lez; Instituto Nacional de Cancerologia, Columbia; Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajio |
| 3 | NCT04390503/ EUA | Imunoterapia | Plasma convalescente | Placebo | Recrutando | 15/05/2020 | Columbia University |
| 4 | NCT04388709/ EUA | Imunomodulador | Peginterferon Lambda-1A | Tratamento padrão | Ainda não recrutando | 14/05/2020 | Icahn School of Medicine at Mount Sinai; Eiger BioPharmaceuticals |
| 5 | NCT04390594/ Senegal | Antimaláricos | Hidroxicloroquina | Hidroxicloroquina + azitromicina | Ainda não recrutando | 15/05/2020 | Institut Pasteur de Dakar; Fann Hospital, Senegal; Ministry of Health, Senegal; Diamniadio Children Hospital, Senegal; Dalal Jamm Hospital, Senegal; Epicentre, Paris, France. |

**Apêndice 1:** Protocolos de ensaios clínicos registrados em 22/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

| Nº | Nº DE REGISTRO/PAÍS | CLASSE TERAPÊUTICA | INTERVENÇÃO (GRUPOS) | CONTROLE | STATUS | DATA DE REGISTRO | FINANCIAMENTO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 6 | NCT04389359/ Reino Unido | Antimaláricos | Hidroxicloroquina como profilaxia | Tratamento padrão | Ainda não recrutando | 15/05/2020 | Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust; University of Cambridge |
| 7 | NCT04389710/ EUA | Imunoterapia | Plasma convalescente | Sem comparador | Recrutando | 15/05/2020 | Thomas Jefferson University |
| 8 | NCT04389411/ Canada | Antiasmático | Montelucaste | Placebo | Ainda não recrutando | 15/05/2020 | McGill University; Lady Davis Institute |
| 9 | NCT04388527/ EUA | Imunoterapia | Plasma convalescente | Sem comparador | Recrutando | 14/05/2020 | University of Pennsylvania |
| 10 | NCT04389840/ EUA | Imunomodulador | Dociparastat sodium | Placebo | Ainda não recrutando | 15/05/2020 | Chimerix |
| 11 | NCT04389944/ Suíça | Imunoterapia | Plasma convalescente | Sem comparador | Recrutando | 15/05/2020 | University Hospital, Basel, Switzerland |
| 12 | "NCT04387760/ Bahrain" | Antimaláricos; Antivirais | Hidroxicloroquina | Favipiravir | Ainda não recrutando | 14/05/2020 | Royal College of Surgeons in Ireland- Medical University of Bahrain; Bahrain Defence Force Royal Medical Services, Military Hospital; Ebrahim Khalil Kanoo Community Medical Center |
| 13 | NCT04390022/ Espanha | Antiparasitário | Ivermectina | Placebo | Ainda não recrutando | 15/05/2020 | Clinica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra; Barcelona Institute for Global Health |

**Apêndice 1:** Protocolos de ensaios clínicos registrados em 22/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

| Nº | Nº DE REGISTRO/PAÍS | CLASSE TERAPÊUTICA | INTERVENÇÃO (GRUPOS) | CONTROLE | STATUS | DATA DE REGISTRO | FINANCIAMENTO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 14 | NCT04390061/ Itália | Produto biológico; Antimalárico | Tofacitinibe + hidroxicloroquina | Hidroxicloroquina | Ainda não recrutando | 15/05/2020 | Universit√† Politecnica delle Marche; Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord; Ospedale Civile Santo Spirito, Pescara; Universit√† Magna Grecia, Catanzaro; ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Umberto I, Roma; ASST Cremona, Cremona; Fondazione IRCCS C√† Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese |
| 15 | NCT04390464/ Reino Unido | Produto biológico | Ravulizumabe | Baricitinibe | Recrutando | 15/05/2020 | Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust |
| 16 | NCT04389801/ Egito | Agente quelante | Desferal | Placebo | Ainda não recrutando | 15/05/2020 | Hesham Al.-Inany; Cairo University |
| 17 | NCT04389671/ EUA | Surfactante | Lucinactant | Sem comparador | Ainda não recrutando | 15/05/2020 | Windtree Therapeutics |
| 18 | NCT04390139/ Espanha | Terapia celular | Células estromais mesenquimais Wharton-Jelly | Placebo | Recrutando | 15/05/2020 | Banc de Sang i Teixits |
| 19 | NCT04390217/ EUA | Inibidor de serina protease | LB1148 | Placebo | Ainda não recrutando | 15/05/2020 | Leading BioSciences, Inc |
| 20 | NCT04389580/ Egito | Produto anti-acne; Antineoplásico | Isotretinoina + Tamoxifeno | Sem tratamento | Ainda não recrutando | 15/05/2020 | Kafrelsheikh University |

**Apêndice 1:** Protocolos de ensaios clínicos registrados em 22/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

| Nº | Nº DE REGISTRO/PAÍS | CLASSE TERAPÊUTICA | INTERVENÇÃO (GRUPOS) | CONTROLE | STATUS | DATA DE REGISTRO | FINANCIAMENTO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 21 | NCT04389385 | Terapia avançada | Exossomos derivados de células T específicas da COVID-19 (CSTC-Exo) | Sem comparador | Ativo, não recrutando | 15/05/2020 | TC Erciyes University |
| 22 | NCT04388826/ EUA | Antineoplásico | Veru-111 | Placebo | Ainda não recrutando | 14/05/2020 | Veru Inc. |
| 23 | NCT04389450/ EUA | Terapia celular | Células-tronco mesenquimais (chamadas PLX-PAD) | Placebo | Ainda não recrutando | 15/05/2020 | Pluristem Ltd. |
| 24 | NCT04390152/ Colômbia | Terapia celular | Células estromais mesenquimais Wharton-Jelly | Hidroxicloroquina, lopinavir / ritonavir e suporte ventilatório mais placebo | Ainda não recrutando | 15/05/2020 | BioXcellerator; Clinical Somer |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 1 | 22/03/20 | Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19 Brasil II: Pacientes Graves | Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein |
| 2 | 23/03/20 | Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado. | Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE |
| 3 | 25/03/20 | Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado | Associação Beneficente Síria |
| 4 | 26/03/20 | Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity | Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-INI/FIOCRUZ |
| 5 | 01/04/20 | Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia | Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza |
| 6 | 01/04/20 | Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo |
| 7 | 03/04/20 | Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide | Associação Beneficente Síria |
| 8 | 03/04/20 | Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19 | Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein |
| 9 | 03/04/20 | Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19) | Hospital Brigadeiro UGA V-SP |
| 10 | 04/04/20 | Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 11 | 04/04/20 | Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2 | CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva |
| 12 | 04/04/20 | Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2 | Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein |
| 13 | 04/04/20 | Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19 | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo |
| 14 | 04/04/20 | Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) — Brace Corona trial | Instituto D'or de Pesquisa e Ensino |
| 15 | 04/04/20 | Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados | Hospital Alemão Oswaldo Cruz |
| 16 | 05/04/20 | Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização | Hospital Santa Paula (SP) |
| 17 | 08/04/20 | Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19 | Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP |
| 18 | 08/04/20 | Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2 | Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda. |
| 19 | 08/04/20 | Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo | Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 20 | 08/04/20 | Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III | Instituição Instituto René Rachou/ FIOCRUZ Minas |
| 21 | 11/04/20 | Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19) | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP |
| 22 | 14/04/20 | Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2 | Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ |
| 23 | 14/04/20 | Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico | Hospital Vera Cruz S. A. |
| 24 | 14/04/20 | Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 | Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ |
| 25 | 14/04/2020 | Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2 | Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda. |
| 26 | 16/04/2020 | Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de infecção pelo novo Coronavírus 2019 (SARS-CoV-2) | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP |
| 27 | 17/04/20 | Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave | Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO |
| 28 | 17/04/20 | Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2 | Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA. |
| 29 | 17/04/20 | Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19 | Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUCMG |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 30 | 18/04/20 | Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo | Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE |
| 31 | 18/04/20 | Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19 | Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP |
| 32 | 21/04/20 | Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado | Fundação de Saúde Comunitária de Sinop |
| 33 | 23/04/2020 | HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos | Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB |
| 34 | 27/04/2020 | Estudo clínico de fase I para o uso de celulas-tronco mesenquimais em pacientes com Covid-19. | Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul — HCPA/UFRGS |
| 35 | 30/04/2020 | Avaliação das Características Clínicas, Laboratoriais e Prognóstico de Pacientes com Lesão Cardíaca Infectados pelo COVID-19 ou Cardiotoxicidade pelo Tratamento com Hidroxicloroquina ou Azitromicina: CORONAHEART Registry | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — HCFMUSP |
| 36 | 04/05/2020 | Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe | Fundação Antônio Prudente Hospital A. C. Camargo Cancer Center |
| 37 | 04/05/2020 | Eculizumabe no tratamento de casos graves Covid-19 | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP |
| 38 | 04/05/2020 | Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com Covid-19 e preditores de gravidade: Ensaio clínico randomizado | Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência — SP |



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136
MINISTÉRIO DA SAÚDE
PÁTRIA AMADA BRASIL

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 39 | 07/05/2020 | Monitorização dos efeitos cardiovasculares da Hidroxicloroquina/Azitromicina em pacientes com COVID-19 | Universidade Federal de São Paulo Unifesp |
| 40 | 12/05/2020 | Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado | União Brasileira de Educação e Assistência |
| 41 | 12/05/2020 | Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2 | Hospital de Clínicas de Porto Alegre |
| 42 | 12/05/2020 | Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19 | Centro de Hematologia e Hemoterapia- HEMOCENTRO |
| 43 | 12/05/2020 | A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz dediminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego | Associação Dr. Bartholomeu Tacchini |
| 44 | 15/05/20 | O papel de intervenções de saúde tele-guiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado | Hospital de Clínicas de Porto Alegre |
| 45 | 15/05/20 | Ventilador Eletropneumático ¿ FRANK 5010 | Fundação Universidade de Caxias do Sul- FUCS/RS |
| 46 | 16/05/20 | Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos. | Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein |
| 47 | 16/05/20 | Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II | Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein |

**Apêndice 2:** Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

| Nº | DATA | TÍTULO | INSTITUIÇÃO |
|---|---|---|---|
| 48 | 16/05/20 | ESTUDO CONTROLADO DE FASE IIb, DUPLO CEGO E RANDOMIZADO PARA AVALIAR EFICÁCIA E SEGURANÇA DA IVERMECTINA EM PACIENTES COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19. | Fundação Faculdade Regional de Medicina- S. J. do Rio Preto |
| 49 | 19/05/20 | AVALIAÇÃO DO USO DE IVERMECTINA ASSOCIADO A LOSARTANA PARA PROFILAXIA DE EVENTOS GRAVES EM PACIENTES COM DOENÇA ONCOLÓGICA ATIVA E DIAGNÓSTICO RECENTE DE COVID-19. | Fundação Faculdade de Medicina |
| 50 | 20/05/20 | Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19. | Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais |
| 51 | 20/05/20 | Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19 | União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer |
| 52 | 21/05/20 | Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) | Centro de Ciências Biológicas e da Saúde |

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.



MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136
MINISTÉRIO DA SAÚDE
PÁTRIA AMADA BRASIL
GOVERNO FEDERAL